

10/500599
Rec'd PCT/PTO 01 JUL 2004
PCT/JP03/00647

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

24.01.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 1月24日

出願番号

Application Number:

特願2002-015191

[ST.10/C]:

[JP2002-015191]

出願人

Applicant(s):

宇部興産株式会社

REC'D 21 MAR 2003

WIPO PCT

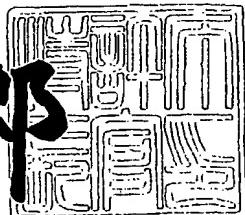
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 3月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3012530

【書類名】 特許願
【整理番号】 TSP020103
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C251/32
【発明者】
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内
【氏名】 福田 泰久
【発明者】
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内
【氏名】 敷田 庄司
【発明者】
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内
【氏名】 村上 正
【特許出願人】
【識別番号】 000000206
【氏名又は名称】 宇部興産株式会社
【代表者】 常見 和正
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 012254
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

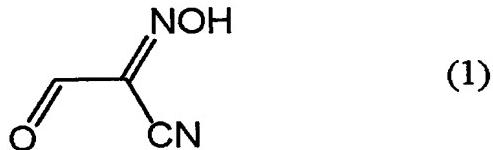
【発明の名称】 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル及び
その製法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)

【化1】

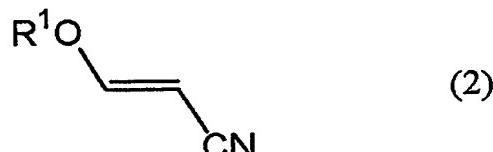


で示される2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル。

【請求項2】

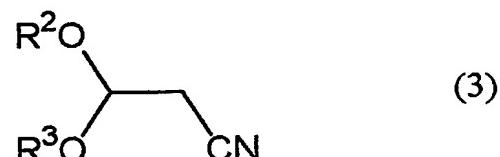
一般式(2)

【化2】

(式中、R¹は、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で示される3-アルコキシアクリロニトリル及び一般式(3)

【化3】

(式中、R²及びR³は、同一又は異なっていても良い、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で示される3,3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群から選ばれた少なくとも1種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させることを特徴とする、請求項1記載の2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬・農薬等の中間体として有用な、新規な2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル及びその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】

本発明の2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは、新規な化合物であり、従来までにその製法は全く知られていなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、新規な2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル及びその製法を提供するものである。

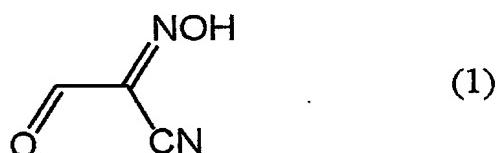
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、式(1)

【0005】

【化4】



【0006】

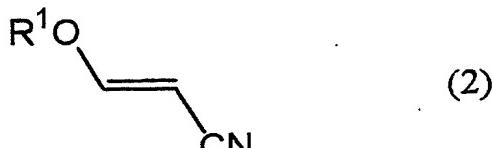
で示される2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルによって解決される。

【0007】

本発明の課題は、又、一般式(2)

【0008】

【化5】



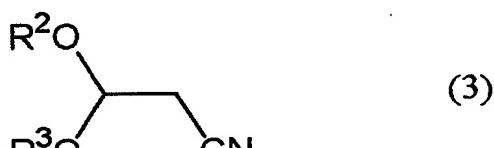
【0009】

(式中、 R^1 は、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で示される3-アルコキシアクリロニトリル及び一般式(3)

【0010】

【化6】



【0011】

(式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なっていても良い、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で示される3,3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群から選ばれた少なくとも1種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させることを特徴とする、請求項1記載の2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの製法によつても解決される。

【0012】

【発明の実施の形態】

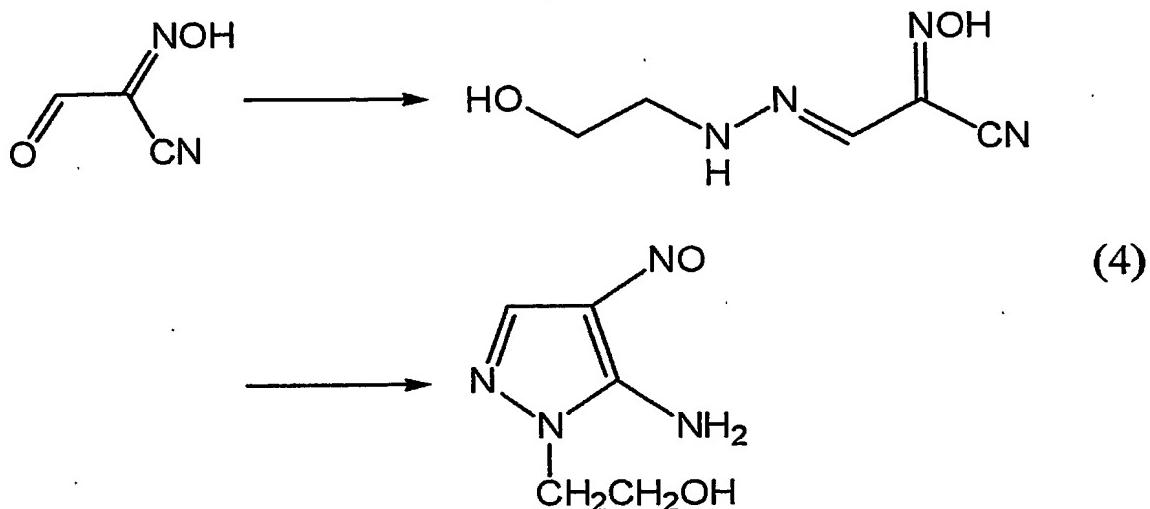
本発明における2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは、前記の式(1)で示される。なお、該化合物はオキシム基を有するため、E体やZ体等、幾つかの異性体が存在するが、いかなる異性体も含まれる。

【0013】

なお、2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは、式(4)

【0014】

【化7】



【0015】

で示される工程によって5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールに導くことが出来（後の参考例1及び2に記載）、導かれた5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールは、抗腫瘍剤の有効成分であるピラゾロピラジン誘導体の合成原料として利用出来る（例えば、特開昭60-56981号公報、特開昭62-273979号公報）。

【0016】

本発明の2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは、前記の一般式（2）で示される3-アルコキシアクリロニトリル及び一般式（3）で示される3,3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群から選ばれた少なくとも1種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させることによって得られる。

【0017】

その一般式（2）及び（3）において、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なっていても良い、炭素数1～4のアルキル基を示すが、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基である。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0018】

本発明の反応において使用するニトロソ化剤としては、例えば、ニトロシリ fluoride、ニトロシリクロライド、ニトロシリブルマイド、ニトロシリヨーダイド等のニトロシリハライド類；ニトロシリギ酸、ニトロシリ酢酸等のニトロシ

ルカルボン酸類；ニトロシル硫酸が挙げられるが、好ましくはニトロシルハライド、ニトロシル硫酸、更に好ましくはニトロシルクロライド、ニトロシル硫酸が使用される。なお、前記のニトロシルハライドは、市販品又は別途合成したガスをそのまま反応系内に供給しても良いが、例えば、①アルキルナイトライトとハロゲン化水素（又はその水溶液）、②亜硝酸アルカリ金属塩とハロゲン化水素（又はその水溶液）、又は、③窒素酸化物とハロゲン化水素（又はその水溶液）を反応させる等の方法によって、直接反応系内でニトロシルハライドを発生させても良い。

【0019】

前記ニトロソ化剤の使用量は、ニトリル化合物1molに対して、好ましくは0.5～10mol、更に好ましくは0.8～5molである。

【0020】

本発明の反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行われ、溶媒を使用する場合には、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、水；塩酸、硫酸等の鉱酸類；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が挙げられるが、好ましくは水、鉱酸類、アルコール類、エーテル類が挙げられるが、更に好ましくは水、塩酸、ジイソプロピルエーテルが使用される。なお、これらの溶媒は単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0021】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、ニトリル化合物1gに対して、好ましくは0～100g、更に好ましくは0～50gである。

【0022】

本発明の反応は、例えば、ニトリル化合物、ニトロソ化剤及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-70~100°C、更に好ましくは-20~50°Cであり、反応圧力は特に制限されない。

【0023】

本発明の反応によって得られる2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは、反応終了後、濾過、抽出、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

【0024】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0025】

実施例1 (2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び冷却装置を備えた内容積25mlのフラスコに、純度97%の3-メトキシアクリロニトリル2.0g(23mmol)及びジイソプロピルエーテル5mlを加え、攪拌しながら-10°Cまで冷却した。次いで、反応液を5°C以下に保ちながら、濃塩酸3.5mlをゆるやかに添加した。再び反応液を-10°Cまで冷却後、亜硝酸ナトリウム2.0g(36mmol)と水3mlの混合液をゆるやかに滴下し、同温度で1.5時間、更に室温で2時間反応させた。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出した後に有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Micro Sphere Gel D-150-60A、展開溶媒：トルエン/酢酸エチル=1/1(容量比)）で精製して、黄色油状物として2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル2.3gを得た(単離収率：100%)。更に、トルエンで再結晶させることで、淡黄色粉末として2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル0.79gを得た。

なお、2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0026】

融点；76~78°C

EI-MS(m/z)；98、53

CI-MS(m/z)；99(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃, δ (ppm))；9.60(1H,s)、10.64(1H,s)

IR(KBr法, cm⁻¹)；3129、2993、2831、1709、1457、1428、1273、1076、768、74

5

【0027】

実施例2 (2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの合成)

実施例1と同様な装置に、純度97%の3-メトキシアクリロニトリル1.0g(11.7mmol)及び44.8%亜硝酸ナトリウム水溶液3.1g(20.0mmol)を加え、攪拌しながら-8°Cまで冷却した。次いで、反応液を1°C以下に保ちながら、濃塩酸4.8gをゆるやかに添加した後、-5~-1°Cで1.5時間、更に室温で1時間反応させた。反応終了後、反応液をジイソプロピルエーテルで抽出した後に有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物を¹H-NMRで分析(内部標準法)したところ、2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルが0.83g生成していた(反応収率：73%)。

【0028】

実施例3 (2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの合成)

実施例1と同様な装置に、純度94%の3,3-ジメトキシプロピオニトリル1.0g(8.7mmol)及び44.8%亜硝酸ナトリウム水溶液2.4g(15.6mmol)を加え、攪拌しながら-5°Cまで冷却した。次いで、反応液を-1°C以下に保ちながら、濃塩酸3.2gをゆるやかに添加した後、-5~-1°Cで1時間、更に室温で1.5時間反応させた。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出した後に有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物を¹H-NMRで分析(内部標準法)したところ、2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルが0.61g生成していた(反応収率：76%)。

【0029】

実施例4 (2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの合成)

実施例1と同様な装置に、純度97%の3-メトキシアクリロニトリル3.0g(35mmol)及び水24mlを加え、反応液を0℃まで冷却した後、40%ニトロシル硫酸・硫酸溶液13.0g(41mmol)をゆるやかに添加し、同温度で1時間、更に室温で18時間反応させた。反応終了後、反応液をトルエンで洗浄した後に水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤: Micro Sphere Gel D-150-60A、展開溶媒: トルエン/酢酸エチル=2/1(容量比))で精製して、黄色油状物として2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル2.9gを得た(単離収率: 82%)。

【0030】

参考例1 (3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリルの合成)

実施例1と同様な装置に、実施例1と同様な方法で合成した2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル0.98g(10mmol)及びメタノール6mlを加え、攪拌しながら5℃まで冷却した。次いで、同温度で2-ヒドロキシエチルヒドラジン0.80g(10mmol)を添加し、室温で1時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物にヘキサンを加えた後に、濾過して減圧下で乾燥させ、茶褐色固体として3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル1.55gを得た(単離収率: 99%)。

なお、3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリルは以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0031】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 3.17~3.62(4H, m)、4.42~5.10(1H, brs)、7.33(0.2H, s)、7.53(0.8H, s)、8.33(0.8H, t)、8.91(0.2Hz, t)、11.20~13.10(1H, br)

【0032】

参考例2 (5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積25mlのフラスコに、参考例1と同様な方法で合成した3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル0.94g(6mmol)及びn-ブチルアルコール6mlを加え、110℃で3

時間、更に5~10℃で1時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾過物を減圧下で乾燥させて、赤橙色結晶として5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾール0.61gを得た(単離収率:64%)。

なお、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの物性値は以下の通りであった。

【0033】

融点: 162.1~167.3°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ (ppm)): 3.66~4.03(4H, m)、4.70~5.15(1H, br)、7.05(0.2H, s)、7.70~8.37(2H, br)、8.54(0.8H, s)

【0034】

【発明の効果】

本発明により、新規な2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル及びその製法を提供することが出来る。

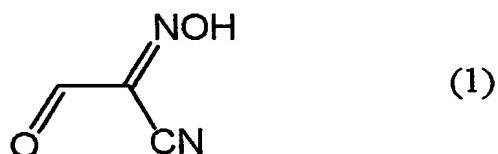
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、新規な2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル及びその製法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、式(1)

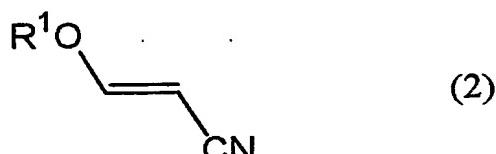
【化1】



で示される2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルによって解決される

本発明の課題は、又、一般式(2)

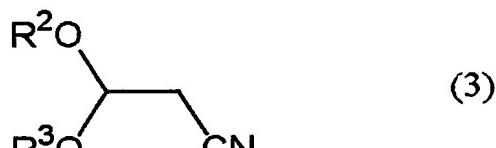
【化2】



(式中、R¹は、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で示される3-アルコキアクリロニトリル及び一般式(3)

【化3】



(式中、R²及びR³は、同一又は異なっていても良い、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で示される3,3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群から選ばれた少なくとも1種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させることを特徴とする、2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの製法によっても解決される。

特2002-015191

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-015191
受付番号	50200088547
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年 1月25日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 1月24日

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000000206]

1. 変更年月日 2001年 1月 4日

[変更理由] 住所変更

住 所 山口県宇部市大字小串1978番地の96

氏 名 宇部興産株式会社